

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ / ANALYTICAL REVIEWS

УДК: 616.348–002.4–053.31–07–08
DOI: 10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.17

НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ЕНТЕРОКОЛІТ НОВОНАРОДЖЕНИХ – ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ

Т.К.Мавропуло

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
(м. Дніпро, Україна)

Резюме. Некротизуючий ентероколіт (НЕК) – небезпечне для життя захворювання, що характеризується важким запаленням та некрозом кишечника, яке головним чином спостерігається у глибоко недоношених новонароджених (≤ 32 тижнів вагітності). Незважаючи на зусилля останніх років, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також на його ліквідацію, воно зберігається і залишається однією з основних причин смертності та захворюваності у відділах інтенсивної терапії новонароджених.

В останні десятиліття частота зареєстрованих випадків некротичних ентероколітів недоношених значною мірою зменшується завдяки впровадженню комплексних стратегій з профілактики, включаючи грудне вигодовування, стандартизовані протоколи харчування, рекомендації по гемотрансфузіям і антибактеріальній терапії, покращенню діагностичних підходів, за допомогою яких виключаються випадки «не-НЕК» захворювань. Але для поліпшення терапії, яка дозволяє вижити недоношеним немовлятам, дуже важливо забезпечити точну звітність про діагноз і отримати краще уявлення про справжню частоту цієї дуже важкої хвороби.

Існує кілька причин недостатнього прогресу у розумінні цього захворювання, а саме відсутність єдиного, всеосяжного визначення НЕК, погане розуміння того, що насправді становить "НЕК". Фактично, цей об'єкт, ймовірно, представляє декілька різних захворювань з різними патофізіологічними шляхами.

Мета цього огляду полягає в тому, щоб розглянути поточне визначення НЕК і адекватні біомаркери, які можуть бути використані для сприяння прийняттю клінічних рішень. Критерії діагностики повинні включати специфічні, чутливі та точні клінічні і лабораторні критерії, які допомагають клініцисту визнати найбільш класичну форму захворювання та диференціювати його від інших, таких як спонтанна кишкова перфорація, первинна кишкова ішемія, сепсис, непереносимість харчових білків та інші.

Ключові слова: некротичний ентероколіт; діагностика; недоношені діти.

Некротизуючий ентероколіт новонароджених (НЕК) вважається поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту у недоношених новонароджених, яке характеризується важким запаленням і некрозами кишечника і становить загрозу для життя насамперед дітей з гестаційним віком (ГВ) при народженні ≤ 32 тижнів. Незважаючи на великі зусилля, спрямовані на краще розуміння цього захворювання, а також його ліквідацію, воно й зараз є однією із провідних причин захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених дітей.

Були проведені численні епідеміологічні дослідження, але теперішній час залишаються протиріччя що до істинної частоти НЕК та щодо оцінки поширеності короткострокових та довгострокових наслідків [1,2]. Багатоцентрові дослідження, проведені в Європі, Північній Америці, Австралії, Новій Зеландії наприкінці минулого тисячоліття, демонстрували частоту НЕК до 13% серед новонароджених дітей з ГВ ≤ 33 тижнів або масою при народженні ≤ 2500 г [1,3,4].

Дослідження, опубліковані в 2009-2014 роках, вказують на частоту НЕК приблизно 5-10% у новонароджених з дуже малою масою при народженні (ДММТ, маса при народженні <1500 г) і летальність до 30% (вище рівень летальності серед новонароджених, які потребували хірургічного втручання, а також тих дітей, які мали короткострокові та довгострокові ускладнення, включаючи синдром короткої кишки, затримку фізичного та нервово-психічного розвитку) [2,5,6].

В 2008-2012 роках сповіщають про стабіліза-

цію захворюваності НЕК в американських академічних центрах серед недоношених новонароджених з екстремально малою масою при народженні (ЕММТ, маса при народженні <1000 г), і навіть її зниження (7% в 1993 році, 13% в 2008 році і 9% в 2012 році) на тлі впровадження стандартизованих стратегій готування [7]. Сповіщають різні дані щодо частоти ускладнень НЕК серед недоношених дітей, а саме летальність - 15-63%, повторні епізоди НЕК - 4-10%, стриктури кишечника - 12-35%, синдром короткого кишечника - 20-35%, неврологічні порушення - 30-50% [4, 10-13].

В той же час опубліковані дані багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження (Нідерланди) всіх пацієнтів з НЕК (Bell's stages \geq Іа), що перебували у трьох відділеннях інтенсивної терапії новонароджених в період з 2005 по 2013 роки. Частота НЕК, згідно отриманих результатів, виросла і складала в 2005-2007 рр. - 2,1%, 2008-2010 рр. - 3,9%, 2011-2013 - 3,4% ($p = 0,001$). Спостерігалось зниження частоти проведення перитонеальних дренажів і лапаротомій. Рівень смертності (33% в 2011-2013 роках) не змінився. Слід відмітити, що серед пацієнтів відділень в цей же час відбувався ріст відсотка дітей, які народилися в гестаційному віці 24-25 тижнів [14].

За даними Canadian Neonatal Network в популяційній когорті новонароджених з ГВ <33 тижнів, які перебували у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених протягом 2003-2008 років, частота НЕК складала 5,1% [15]. Найвищий рівень захворюваності (13%) мали діти з масою тіла при народженні <1000 г [1,4,8,9,15].

В 2017 році були опубліковані результати датського ретроспективного одно центрального когортного дослідження 714 недоношених дітей з гестаційним віком менше 30 тижнів, які народились в 2006-2013 роках. Цим дітям під час перебування у лікарні був діагностований НЕК (II-III ст. згідно Bell's stages згідно сукупної оцінки симптомів на момент виписки), а також експертною групою фахівців відповідного профілю була проведена ретроспективна оцінка даних медичної документації. Дослідники виявили недостатню достовірність клінічної діагностики. Чутливість клінічної оцінки НЕК становила 0,72-0,75 залежно від того, чи були включені випадки спонтанної кишкової перфорації чи ні. Позитивна прогностична клінічного діагнозу становила 0,49-0,61. Захворюваність на НЕК була значно вищою при використанні засобів традиційної клінічної діагностики, в порівнянні з даними експертної групи (11,1% проти 9,0%, $p = 0,03$). Летальність в групі дітей з «традиційним» діагнозом НЕК склала 37,9%, а в групі з підтвердженим експертною групою діагнозом НЕК - 48,4%. Тож, позитивна прогностична цінність діагнозу НЕК при виписці була низькою, а захворюваність була значно вищою у випадках, коли діагноз визначався на підставі існуючих клінічних даних. Причинами розбіжності даних дослідники вважали відсутність розмежування діагнозів НЕК та спонтанної кишкової перфорації (що призвело до зниження позитивної прогностичної цінності діагнозу НЕК), розбіжності оцінок визначення тяжкості захворювання (наприклад внаслідок різної оцінки рентгенологічних даних щодо наявності кишкового пневматозу), а також те, що інші хвороби були класифіковані як НЕК [16]. Тож, постало питання, чи не обумовлюються різні дані щодо захворюваності НЕК, в тому числі і труднощами в діагностиці і ідентифікації хвороби [15-18].

Останні майже 70 років триває визначення оптимальних діагностичних підходів до НЕК. Етапи цього процесу схематично можна представити наступним чином [1,19-21]. Перший етап (середина 20-го століття) - обговорення сутності НЕК; доведення діагностичної значущості пневматозу, припущення, що НЭК є спектром подібних захворювань. Другий етап (70-ті роки минулого століття, досурфактантна ера) - запропонована класифікація НЕК по M.J.Bell (1978) для оцінки показань до оперативного втручання. Дослідники почали використовувати її як інструмент для опису когорти дітей з НЕК. Класифікація M.J.Bell 1978, M. Walsh (1986) стала домінуючою методологією при описі всіх випадків НЕК. Третій етап (кінець 80-х років, початок використання сурфактантів, виживання дітей з меншим ГВ) - хоча Bell's stages залишалася домінуючою парадигмою для опису НЕК, після поліпшення виживання глибоко недоношених новонароджених було визначено, що початкова стадія захворювання охоплює багато пацієнтів з незрозумілими, «не-НЕК» діагнозами. Четвертий етап (2000-2010 роки, ріст популяції глибоко недоношених дітей) - розуміння того, що Bell's stages це критерій стадії, а не діагностичний критерій захворювання, виключення I стадії («пред-NEC» може включати ознаки кишкової не-

прохідності вторинної до сепсису або обструкції), визнання спонтанних кишкових перфорацій як окремого об'єкта захворювання, що відрізняється від хірургічного НЕК. П'ятий етап (теперішній) - докази того, що зниження частоти НЕК може бути досягнуте завдяки реалізації комплексних ініціатив щодо профілактики, включаючи вигодовування грудним молоком, стандартизовані протоколи вигодовування недоношених дітей, стандартизовані підходи до трансфузії еритроцитів та антибактеріальної терапії, поліпшення досконалості діагностики НЕК. Наявні дані досліджень показують різну частоту НЕК (в середньому - 10% недоношених з ДММТ); але більшість результатів демонструють стабільність показників. Частка тих, хто потребує хірургічного втручання становить 27-52% [1,21-24,26-30].

Узагальнення інформації призвело до визнання того, що різні групи новонароджених мають відмінні фактори ризику НЕК, різну ефективність діагностичних алгоритмів, превентивних і лікувальних технологій, і, нарешті, до визнання існування «підмножини НЕК» [1, 21-24, 26-30].

Підставою для клінічного визначення підмножини НЕК стали і сучасні знання про етіопатогенез захворювання. Вважають, що основу сучасної моделі НЕК недоношених складають три фактори: імунний дефіцит у дітей, народжених до 30 тижнів; модель розвитку вроджених імунних реакцій; критичний стрес [21].

Імунний дефіцит недоношених пояснює розповсюдженість та тяжкість НЕК у недоношених з ДДМТ, ефективність профілактичних стратегій з використанням грудного молока (модуляція імунної системи через грудне молоко) [21].

Центральним компонентом запуску імунної системи є TLR-4, який зв'язує ліпополісахариди грамнегативних бактерій. Підвищення рівня TLR-4 та активності передують появі НЕК. Висока внутрішньоматкова активність TLR4 необхідна для диференціації кишечника плода. У недоношених дітей кишкові рівні TLR4 залишаються підвищеними, як віддзеркалення стадії внутрішньоутробного розвитку, а також внаслідок наступної активації мікроорганізмами. Це є шкідливим в післяпологовому періоді. Адже активація TLR4 призводить до апоптозу ентероцитів, порушення репарації, зменшення проліферації, апоптозу стовбурових клітин. Наслідком цих процесів є бактеріальна транслокація (транслокація Гр- бактерій через слизову оболонку кишечника), яка в свою чергу приводить до активації TLR4 ендотелію брижі кишечника, і, як наслідок, до ішемії і некрозу. Повторні епізоди вторгнення патогенів або інші стимули прозапальних процесів збільшують ймовірність того, що осередки апоптозу прогресуватимуть до некрозу. Окрім моделі розвитку вроджених імунних реакцій з піком активності TLR4 та його агоністів в цьому віці інші фактори зрілості дитини, ймовірно, також приймають участь в патогенезі НЕК: модель певного розвитку мікросудин кишечника, модель вікових змін мікробіому. Доказом того, що для розвитку НЕК необхідна певна зрілість кишечника є факт, що початок захворювання найчастіше припадає на постконцептуальний вік біля 31 тижня (29-32 тиж-

ні), а збільшення ГВ пов'язано з ризиком більш раннього початку НЕК. Випадки спонтанної кишкової перфорації у недоношених з малим гестаційним віком, як правило, дебютують раніше. Тож, гестаційний вік при народженні визначає вікно, в якому, як правило, дитина хворіє на НЕК. Новонароджені, які розвивають НЕК, мають попередній вплив антибіотиків, який призводить до порушення мікробіому. У них відмічається тенденція до збільшення відносного вмісту *Proteobacteria* в кишечнику в 24-36 тижні скоригованого гестаційного віку в порівнянні з контролем [1,4,8,9,15,21,31-34].

Тож, кишечник недоношеного новонародженого в певному постконцептуальному віці віці існує в гіперреактивному стані, що пояснює переважну частоту розвитку НЕК, але не пояснює різноманітності його презентацій. Тож наявний інший фактор – фактор стресу, коли множинні пускові механізми через різні варіанти презентації захворювання можуть призвести до кінцевого етапу – некрозу [21,26,27].

Gordon P. та співавтори (2017) пропонують виділяти кілька варіантів захворювання: НЕК, пов'язаний із трансфузією еритроцитів (розвивається протягом 48 годин після переливання); НЕК, пов'язаний з алергією до білків молока корів (анамнез харчової інтолерантності при вигодовуванні сумішами, кал з кров'ю, кількість еозинофілів > 2000 мкл, зменшення симптомів протягом 48 годин після введення елементної суміші); НЕК, пов'язаний з відомим бактеріальним патогеном (бактеріальний збудник, крім флори шкіри, який виділяється з крові або перитонеальної рідини); НЕК, пов'язаний з відомим вірусним патогеном (вірус, ідентифікований за допомогою ПЛР крові або інших стерильних рідин організму); НЕК, пов'язаний з відомим серйозним гіпоксичним та / або ішемічним захворюванням (асоціюється з відомою тяжкою гіпоксичною та/або ішемічною подією протягом 72 годин після її розвитку); НЕК, пов'язаний з недавнім культуро-негативним статусом (діагностований в межах 72 годин негативних культур крові у немовлят без антибактеріальної терапії); НЕК, пов'язаний з холодним стресом (у немовлят вагою < 2000 г, яких не вдалося відлучити від інкубатора в попередні 72 години); НЕК, що виникає у братів і сестер в тій самій генетичній родині; НЕК після хірургічного лікування спонтанної кишкової перфорації; НЕК, пов'язаний з гастрошизом (до і після операції); НЕК, пов'язаний з критичною вродженою вадою серця (до або після операції); НЕК, зв'язаний з відомим генетичним станом; НЕК, пов'язаний з множинними вродженими аномаліями (крім вродженої вади серця або гастрошизису), НЕК, що асоціюється з комерційним продуктом харчування [21,26,27].

Вважають, що на теперішній час ми мало знаємо про загальні зв'язки між стрес-факторами та варіантами захворювання, оскільки не існує механізму їх точної реєстрації [21]. Тож, незважаючи на тривалу історію вивчення НЕК, на теперішній час багато діагностичних питань залишаються невирішеними, іноді ми навіть не впевнені, чи дійсно дитина страждає на НЕК [16].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до

поліпшення результатів» (5-7 квітня 2017 року, Університет Каліфорнії) був проведений семінар, присвячений питанням діагностики. Учасники семінару висловили відносно сильне упередження щодо використання Bell's stages як надійного критерію діагностики. Переважна більшість вважала, що необхідне запровадження нових діагностичних підходів до НЕК [23].

На теперішній час, як зазначалось раніше, включення Bells Stage I (що використовує неспецифічні для НЕК критерії, які не дозволяють диференціювати НЕК з харчовою інтолерантністю чи сепсисом з кишковою непрохідністю), спонтанної перфорації та вроджених аномалій кишковика покращило нашу здатність точно описувати НЕК. Експерти досягають консенсусу щодо того, що ці винятки є необхідними та мають бути універсальними. Але діагностика НЕК на етапі \geq Bell's Stage II означає, що хвороба встановлена і прогресує, що потенційно обмежує визначення факторів ризику та розробку нових профілактичних стратегій. Визнання «підмножин НЕК» доводить той факт, що необхідне уточнення глобального визначення НЕК. Для ефективного тестування клінічних втручань необхідні вибіркові, чутливі та об'єктивні критерії (клінічних, біохімічні, візуалізаційні) або біомаркери для виявлення новонароджених, які мають найбільший ризик прогресування НЕК [4,8,21,23].

Gephart SM та співавтори (2014) запропонували модель прогнозування НЕК (GutCheck NEC), яка включає 10 клінічних факторів ризику (гестаційний вік, трансфузія еритроцитів в анамнезі, рівень НЕК, пізній неонатальний сепсис, множинні інфекції, гіпотонія, лікування інотропними препаратами, раса, вихідний статус, метаболічний ацидоз) і два редуктора ризику (грудне вигодовування на 7 і 14 дні життя і пробіотики). Оцінка моделі показала достовірні результати для ідентифікації випадків хірургічної стадії НЕК та летальних наслідків [35].

Samuels N. та співавтори (2017) провели систематичний огляд літератури щодо досліджень, в яких повідомлялось про незалежні фактори ризику розвитку НЕК. Істотними прогностичними факторами НЕК вони вважають малу масу при народженні, малу масу для гестаційного віку, малий гестаційний вік, допоміжну вентиляцію, передчасний розрив плодових оболонок, етнічну приналежність, сепсис, народження не в третинному центрі неонатальної допомоги, а також артеріальну гіпотонію (підвищений ризик), терапію сурфактантами (суперечливі результати) і кесарів розтин (зниження ризику) [36].

Але всі ці фактори можуть бути обумовлені тяжкістю захворювання, тож важко з'ясувати, чи є фактор ризику справді прогностичним для НЕК чи він просто пов'язаний зі збільшенням тяжкості захворювання та, у свою чергу, початком НЕК [21,23].

В рамках засідань «Симпозіум некротизуючого ентероколіту: трансдисциплінарний підхід до поліпшення результатів» було запропоноване альтернативне визначення НЕК, яке назвали правилом "Два з трьох" [21,23]. Згідно цього визначення діагноз НЕК недоношених (гестаційний вік менш 36 тижнів при народженні) може бути по-

ставлений в тому випадку, коли діти мають здуття живота, ознаки кишкової непрохідності та/або кров в калі і вони відповідають принаймні двом критеріям з нижче приведених:

1. Пневматоз та/або портальний газ, виявлені за допомогою ультразвукового або абдомінального рентгенівського дослідження (учасники конференції висловили думку про те, що ультразвукове виявлення пневматозу та портального повітря вважається альтернативою радіографічним виявленням)

2. Постійне зниження тромбоцитів ($<150\,000$ 3 дні)

3. Постконцептуальний вік після початку захворювання більше узгоджується з НЕК, ніж з спонтанною кишковою перфорацією.

Пацієнти, які повинні бути виключені з діагнозу НЕК недоношених: діти, які мають прояви спонтанної кишкової перфорації, діти зі складними вродженими аномаліями, діти, яких годують об'ємом <80 мл/кг/добу, діти, які мають ГВ > 36 тижнів вагітності.

Gephart SM (2017), R.D. Christensen (2014) запропонували синтез потенційних факторів ризику НЕК та клінічних ознак, що передують діагностиці НЕК [23, 27, 37-40]. Черевні ознаки та симптоми, передують НЕК, починаються за 36 годин до діагнозу. Згідно запропонованої моделі: за 36 годин – здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння); за 24 години - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 12 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), почервоніння; за 6 годин - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату; за 2 години – здуття живота/збільшення окружності живота, кров в калі. Початок НЕК - здуття живота, зміни кольору шкіри живота (потемніння), кров в калі, блювота/збільшення шлункового аспірату та системні ознаки. При хірургічній стадії НЕК системні ознаки та симптоми часто передують черевним симптомам: збільшення апноє і брадикардії (за $2,8\pm2,1$ години), мармуровість шкіри (за $4,5\pm3,1$ години), дратівливість (за $5,4\pm3,7$ години).

Battersby С. та співавтори (2017) провели обстеження 888 новонароджених з НЕК (у 204 діагноз підтверджений при лапаротомії) і 2978 дітей без НЕК та представили результати чутливості, специфічності, а також позитивної передбачувальної цінності клінічних даних (здуття живота – 83,3%, 51,3%, 33,9% відповідно, абдомінальна чутливість (болючість живота) – 41,6%, 94,1%, 67,8% відповідно, збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі – 41,7%, 64,4%, 25,9% відповідно, знебарвлення живота – 20,5%, 97,6%, 71,9% відповідно, абдомінальні маси – 1,4%, 98,9%, 27,3% відповідно, кров в калі – 21,2%, 97,6%, 72,2% відповідно, слиз в калі - 5,0%, 99,3%, 68,8% відповідно) та інструментальних симптомів (пневматоз – 43,6%, 99,0%, 92,8% відповідно, газ в портальній вені – 2,5%, 1,6%, 84,6% відповідно, пневмоперитоніум – 7,9%, 98,1%, 55,1% відповідно, фіксована кишкова петля – 7,0%, 97,3%, 44,0% відповідно, рентгенологічні ознаки відсутності газу в черевній порожнині/без газовий живіт – 4,5%, 96,8%, 29,6% відповідно). Для визначення НЕК використовували

сума бальної оцінки наступних симптомів: знебарвлення живота, абдомінальна чутливість (болючість живота), збільшення шлункового аспірату/наявність жовчі, пневмоперитонеум/фіксовані кишкові петлі/ портальний венозний газ, пневматоз кров в калі). І оцінка вірогідності НЕК проводилась в залежності від гестаційного віку в окремих групах: менше 30 тижнів ГВ; 30 тижнів - менше 37 тижнів; більше 37 тижнів ГВ <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2594389> [41].

Стверджують, що біомаркери (маркери запалення, кишкової дисфункції, гематологічні зміни), можуть заповнити прогалини знань та забезпечити більшу точність у визначенні відповідних ознак клінічного захворювання. Основною проблемою при вивченні біомаркерів НЕК є неузгодженість визначень основної групи та контролю (груп порівняння), розмірів дослідження, статистичної ефективності, обмежена клінічна корисність. Найбільш вивченими на сьогоднішній день вважають [23,27,37,42-47]:

- Intestinal fatty acid binding protein (IFABP). Білок, специфічний для епітелію кишечника. Рівень його визначається в крові або сечі для діагностики ураження епітеліальних клітин кишечника. Специфічний для інтестинальних уражень (висока специфічність, помірна чутливість)

- Кількість тромбоцитів. Рівень тромбоцитів загального аналізу крові може вказувати на некроз кишечника (і, можливо, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові); рівень корелює з тяжкістю ураження кишечника і летальністю. Не є специфічним для кишечника, рівень може не змінюватись достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером

- С-реактивний білок. Білок гострої фази плазми; рівень в крові підвищується у відповідь на IL-6 та інші запальні сигнали, відповідає тяжкості патології, але не специфічний для ураження кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером

- Кількість моноцитів крові. Гостре падіння абсолютної кількості моноцитів загального аналізу крові є індикатором НЕК (гостре зниження рівня моноцитів свідчить про моноцитарну екстравазацію і диференціювання в макрофаги у відповідь на запальні сигнали), може диференціювати НЕК від інших причин харчової непереносимості. Не є специфічним для ураження кишечника. Мало досліджень

- Інтерлейкін-6 (IL-6). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; можливо може бути використаним для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним біомаркером. Підйом рівня не зберігається достатньо довго, щоб бути маркером тяжкості. Не диференціює НЕК і сепсис.

- Інтерлейкін-8 (IL-8). Прозапальний цитокін, рівень вимірюється в крові для виявлення запалення; підвищення стійке, відповідає тяжкості патології і ризику смерті. Можливо може використовуватись для диференціювання тотального ураження кишечника при НЕК і сегментарного,

для диференціювання НЕК і спонтанної кишкової перфорації. Не специфічний для кишечника. Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Transforming growth factor-beta (TGF- β). Фактор росту, дефіцитний в кишечнику недоношених дітей. Рівень відповідає гестаційному вікові і масі, TGF- β може бути індикатором новонароджених з високим ризиком НЕК з моменту народження (нижчі циркулюючі рівні TGF- β 1). Не є визначальним індикатором (помірні чутливість і специфічність). Зокрема, концентрація TGF- β 1 в крові у <1380 pg / mL в перший постнатальний день передбачає НЕК з точністю 64%.

- Кальпротектин. Запальний білок, експресується і секретується нейтрофілами. Вимірюється в фекаліях для виявлення інфільтрації нейтрофілів в кишечнику. Специфічний для інтестинальних уражень. Концентрація вище при грудному вигодовуванні в порівнянні з вигодовуванням сумішами. Не узгоджений діагностичний рівень.

- Serum Amyloid A (SAA) Білок гострої фази плазми, рівень в крові підвищується у відповідь на IL-6 та інші запальні сигнали. Вимірюється в крові або сечі для виявлення запалення. Добре корелює з тяжкістю. Не специфічний для кишечника.

Рівень не змінюється достатньо рано, щоб бути прогностичним маркером.

- Platelet Activating Factor (PAF) Фосфоліпідний запальний медіатор, який продукується тромбоцитами, лейкоцитами та ендотеліальними клітинами. Вимірюється в крові для виявлення запалення. Підйом характерний для Bell's Stage II. Не специфічний для кишечника. Мало досліджень.

Хоча значущі біомаркери для НЕК названі малоймовірно, що буде визначений єдиний біомаркер, який можна буде використати як окремий діагностичний тест, придатний для клінічної практики [23]. Багато опублікованих досліджень НЕК задокументували прийнятну, якщо не відмінну чутливість і специфічність біомаркерів. Проте, без чіткого розуміння поширеності захворювань у популяції, навіть дуже чутливий тест може бути дуже оманливим. Тож, поточна практика відділень інтенсивної терапії новонароджених повинна бути посилена клінічними інструментами підвищення точності визначення НЕК, які включають сучасні вимоги до діагностики (виключення Bell's Stage I, випадків спонтанної кишкової перфорації, тощо), знання і аналіз власних клінічних даних щодо НЕК, стандартизацію звітності та оцінку ефективності стандартних стратегій профілактики та лікування.

Література

1. Gordon PV, Swanson JR. Necrotizing enterocolitis is one disease with many origins and potential means of prevention. *Pathophysiology*. 2014 Feb;21(1):13-9. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.015.
2. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. *J Perinatol*. 2014 Nov; 34(11):850-7. doi: 10.1038/jp.2014.123.
3. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis - Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health*. 2005 Apr;41(4):169-73. doi: 10.1111 / j.1440-1754. 2005 .00582.x
4. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Okt; 13(10):590-600. doi:10.1038/nrgastro.2016.119.
5. Clark RH, Gordon P, Walker WM, Laughon M, Smith PB, Spitzer AR. Characteristics of patients who die of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2012 Mar; 32(3): 199-204. doi: 10.1038/jp.2011.65.
6. Abdullah F, Zhang Y, Camp M, Mukherjee D, Gabre-Kidan A, Colombani PM, et al. Necrotizing enterocolitis in 20,822 infants: analysis of medical and surgical treatments. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010 Feb; 49(2):166-71. doi: 10.1177/0009922809349161.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039-51. doi: 10.1001/jama.2015.10244.
8. Neu J, Pammi M. Pathogenesis of NEC: Impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol*. 2017 Feb;41(1):29-35. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.015.
9. Patole SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Mar;90(2):147-51. doi: 10.1136/adc.2004.059741.
10. Kastenberger ZJ, Sylvester KG. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013 Mar;40(1):135-48. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.011.
11. Aguayo P, Fraser JD, Sharp S, St Peter SD, Ostlie DJ. Stomal complications in the newborn with necrotizing enterocolitis. *J Surg Res*. 2009 Dec;157(2):275-8. doi:10.1016/j.jss.2009.06.005.
12. Amin SC, Pappas C, Iyengar H, Maheshwari A. Short bowel syndrome in the NICU. *Clin Perinatol*. 2013 Mar; 40(1):53-68. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.003.
13. Lee I, Neil JJ, Huettner PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, et al. The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *J Perinatol*. 2014 Oct;34(10):741-7. doi: 10.1038/jp.2014.79.
14. Heida FH, Stolwijk L, Loos M-LHJ, van den Ende SJ, Onland W, van den Dungen FAM, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers. *J Pediatr Surg*. 2017 Feb;52(2):273-6. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.11.024.
15. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):e298-304. doi: 10.1542/peds.2011-2022.
16. Juhl SM, Hansen ML, Fonnest G, Gormsen M, Lambæk ID, Greisen G. Poor validity of the routine diagnosis of necrotising enterocolitis in preterm infants at discharge. *Acta Paediatr*. 2017 Mar;106(3):394-8. doi: 10.1111/apa.13541.
17. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012 Oct; 130(4):e957-65. doi: 10.1542/peds.2012-0336.
18. Eaton S. Necrotizing enterocolitis symposium: Epidemiology and early diagnosis. *J Pediatr Surg*. 2017 Feb;52(2):223-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.013.
19. Bell MJ. Emerging trends in neonatal intestinal disease. *J Perinatol*. 2008 May;28(5):383. doi: 10.1038/jp.2008.13.

20. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Feb;33(1):179-201.
21. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):7-14. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.013.
22. Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? *J Perinatol.* 2007 Nov;27(11):661-71. doi:10.1038/sj.jp.7211782.
23. Gephart SM, Gordon PV, Penn AH, Gregory KE, Swanson JR, Maheshwari A, et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2017 Nov 25]. Available from: [http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586\(17\)30135-X/fulltext](http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586(17)30135-X/fulltext).
24. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolitis in term infants. *Clin Perinatol.* 2013 Mar;40(1):69-78. doi: 10.1016/j.clp.2012.12.007.
25. Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *EJ Neonatol Res.* 2012;2(4):145-72.
26. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 2016 Mar 1;315(9):889-97. doi: 10.1001/jama.2016.1204.
27. Christensen RD, Lambert DK, Gordon PV, Baer VL, Gerday E, Henry E. Neonates presenting with bloody stools and eosinophilia can progress to two different types of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2012 Nov;32(11):874-9. doi: 10.1038/jp.2011.163.
28. Hackam MD, Caplan MD. Necrotizing Enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2017 Nov 6 [cited 2017 Nov 25]. Available from: [http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586\(17\)30136-1/fulltext](http://www.sempedsurg.org/article/S1055-8586(17)30136-1/fulltext) <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003>.
29. Robinson JR, Rellinger EJ, Dupree Hatch L, Weitkamp J, Speck KE, Danko M, et al. Surgical necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):70-9. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.020.
30. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014 Jun;218(6):1148-55. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
31. Lu P, Sodhi CP, Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology.* 2014 Feb;21(1):81-93. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
32. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017 Mar 9;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
33. Elgin TG, Kern SL, McElroy SJ. Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Its Association With Necrotizing Enterocolitis. *Clin Ther.* 2016 Apr;38(4):706-15. doi:10.1016/j.clinthera.2016.01.005.
34. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology.* 2014;106(4):289-95. doi: 10.1159/000365130. Epub 2014 Aug 20.
35. Gephart SM, Spitzer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheck (NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2014 Jun;34(6):468-75. doi: 10.1038/jp.2014.37.
36. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017 Apr 14;17(1):105. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3.
37. Remon J, Kampanatkosol R, Kaul RR, Muraskas JK, Christensen RD, Maheshwari A. Acute drop in blood monocyte count differentiates NEC from other causes of feeding intolerance. *J Perinatol.* 2014 Jul;34(7):549-54. doi: 10.1038/jp.2014.52.
38. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2010 Jan;30(1):54-7. doi:10.1038/jp.2009.93.
39. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. *Adv Neonatal Care.* 2011 Jun;11(3):155-64; quiz 165-6. doi:10.1097/ANC.0b013e31821baaf4.
40. Gephart SM, Fleiner M, Kijewski A. The ConNEction Between Abdominal Signs and Necrotizing Enterocolitis in Infants 501 to 1500 g. *Adv Neonatal Care.* 2017 Feb;17(1):53-64. doi: 10.1097/ANC.0000000000000345.
41. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar;171(3):256-63. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3633.
42. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr.* 2016 Nov;83(12-13):1410-19. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
43. Maheshwari A. Immunologic and Hematological Abnormalities in Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2015 Sep;42(3):567-85. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.014.
44. MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, Lambert DK, Baer VL, Sheffield MJ, et al. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps. *J Perinatol.* 2016 Oct;36(10):862-9. doi:10.1038/jp.2016.105.
45. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res.* 2016 Nov;65(11):847-52. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
46. MohanKumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2017 Feb;41(1):52-60. Gilfillan M, Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev.* 2017 Feb;105:25-33.

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ НОВОРОЖДЕННЫХ – ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ

Т.К.Мавропуло

ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МЗ Украины»
(г. Днепр, Украина)

Резюме. Некротический энтероколит (НЭК) – опасное для жизни заболевание, характеризующееся тяжелым воспалением и некрозом кишечника, которое главным образом наблюдается у глубоко недоношенных новорожденных (≤ 32 недель беременности). Несмотря на усилия последних лет, направленные на лучшее понимание этого заболевания, а также на его ликвидацию, оно сохраняется и остается одной из основных причин смертности и заболеваемости в отделах интенсивной терапии новорожденных.

В последние десятилетия частота зарегистрированных случаев некротических энтероколитов недоношенных значительной степени уменьшилась благодаря внедрению комплексных стратегий по профилактике, включая грудное вскармливание, стандартизированные протоколы питания, рекомендации по гемотрансфузии и антибактериальной терапии, улучшению диагностических подходов, с помощью которых исключаются случаи «не-НЭК» заболеваний. Но для улучшения терапии, которая позволяет выжить недоношенным младенцам, очень важно обеспечить точную отчетность о диагнозе и получить лучшее представление о настоящей частоте этой очень тяжелой болезни.

Существует несколько причин недостаточного прогресса в понимании этого заболевания, а именно отсутствие единого, всеобъемлющего определения НЭК, плохое понимание того, что на самом деле представляет «НЭК». Фактически, этот объект может представлять несколько различных заболеваний с различными патофизиологическими путями.

Цель этого обзора состоит в том, чтобы рассмотреть текущее определение НЭК и адекватные биомаркеры, которые могут быть использованы для содействия принятию клинических решений. Критерии диагностики должны включать специфические, чувствительные и точные клинические и лабораторные критерии, которые помогают клиницисту признать наиболее классическую форму заболевания и дифференцировать его от других, таких как спонтанная кишечная перфорация, первичная кишечная ишемия, сепсис, непереносимость пищевых белков и другие.

Ключевые слова: некротический энтероколит; диагностика; недоношенные дети

Контактна інформація:

Мавропуло Тетяна Карлівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро, Україна).

Контактна адреса: вул. Володарського, 125, м. Дніпро, 49037, Україна

Контактний телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

Контактная информация:

Мавропуло Татьяна Карловна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (г. Днепр, Украина).

Контактный адрес: ул. Володарского, 125, г. Днепропетровск, 49037, Украина.

Контактный телефон: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>

NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS - DIAGNOSTIC PROBLEMS

T.K.Mavropulo

SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy
HM of Ukraine»
(Dnipro, Ukraine)

Summary. Necrotizing enterocolitis (NEC) is a life-threatening intestinal disease characterized by severe intestinal inflammation and necrosis. It is mostly seen in very premature infants (≤ 32 weeks of gestation). Despite to the efforts of recent years toward garnering a better understanding of this disease as well as its eradication, but it has persisted and is now one of the leading causes of mortality and morbidity in neonatal intensive care units.

In the last decades the reported incidence of preterm necrotizing enterocolitis (NEC) has been declining in large part due to implementing comprehensive NEC prevention initiatives, including breast milk feeding, standardized feeding protocols, transfusion guidelines, and antibiotic stewardship and improving the rigor with which non-NEC cases are excluded. For improvements in therapies to allow preterm infants to survive, it is crucial to ensure accurate reporting of the diagnosis and gain improved insight into the true incidence of this very challenging disease.

There are several reasons for this lack of progress in understanding of this disease. There is a lack of a common, comprehensive definition of NEC. There is a poor definition of what actually constitutes “NEC.” In fact, this entity probably represents several different diseases with different pathophysiologic pathways. The purpose of this review is to consider a current definition of NEC, and define adequate biomarkers which may be used to help guide clinical decision-making. Diagnostic criteria should include specific, sensitive, and accurate clinical and laboratory criteria that aid the clinician in recognizing the most classic form of this disease and differentiating it from entities such as spontaneous intestinal perforation, primary intestinal ischemia, sepsis, food protein intolerance, and others

Key words: Necrotizing Enterocolitis; Diagnostic; Preterm Infants.

Contact Information:

Mavropulo Tatiana – MD, Professor, Professor of Pediatric and Neonatology Department at the SI «Dnipropetrovs'k Medical Academy of Health Ministry of Ukraine» (Dnipro, Ukraine).

Contact address: Volodarsky, street 125, Dnipro, 49037, Ukraine.

Contact phone: +38 (050) 321 42 08
e-mail: mavropulotk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9351-3080>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-5631-2017>